

康欣胶囊对血管性痴呆患者血浆同型半胱氨酸及 β -淀粉样蛋白的影响^{*}

蔡 晶¹ 杜 建¹ 黄俊山² 林求诚³ 陈可冀⁴

摘要 目的:观察康欣胶囊对血管性痴呆(vascular dementia, VD)患者血浆同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, β -Ap)的影响。方法:将 VD 患者 63 例,随机分为治疗组(33 例)和对照组(30 例),两组均给予基础治疗,治疗组加服康欣胶囊,对照组加服喜得镇。观察两组患者治疗前后血浆 HCY、 β -Ap 水平及简易智能量表(mini mental state examination, MMSE)、日常生活功能水平(activities of daily living, ADL)量表、中医证候评分的变化。结果:康欣胶囊能显著降低患者血浆 HCY、 β -Ap 水平($P < 0.01$),提高 MMSE 评分,降低 ADL 评分,改善中医证候。结论:康欣胶囊可有效调节 VD 患者血浆 HCY、 β -Ap 水平。

关键词 康欣胶囊 血管性痴呆 同型半胱氨酸 β -淀粉样蛋白

Effect of Kangxin Capsule on Homocysteine and β -amyloid Protein in Vascular Dementia Patients CAI Jing, DU Jian, HUANG Jun-shan, et al Fujian TCM College, Fuzhou (350003)

Objective: To observe the effect of Kangxin capsule (KXC) on homocysteine (HCY) and β -amyloid protein (β -Ap) in patients with vascular dementia. **Methods:** Sixty-three patients with vascular dementia were randomly divided into two groups, the 33 patients in the treated group and the 30 in the control group. Basal treatment were given to both groups, besides, KXC was given to the treated group and Hydergine was given to the control group. The levels of plasma HCY, β -Ap as well as the changes of mini mental state examination (MMSE), activity of daily living (ADL) and TCM Syndrome scoring were observed before and after treatment. **Results:** KXC could significantly decrease the levels of HCY and β -Ap ($P < 0.01$), rise the MMSE scores, reduce ADL scores and ameliorate TCM Syndrome. **Conclusion:** KXC can effectively regulate the levels of HCY, β -Ap in vascular dementia patients.

Key words Kangxin capsule, vascular dementia, homocysteine, β -amyloid protein

同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)是一种含硫氨基酸,为蛋氨酸代谢的一个重要中间产物。近年来,随着对 HCY 代谢及其作用认识的深入,其在血管疾病中的作用日益得到重视。许多研究表明,HCY 是心脑血管疾病的一个独立危险因素^[1,2]。本研究通过观察血管性痴呆(vascular dementia, VD)患者外周血 HCY 含量变化,并结合 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, β -Ap)、内皮素(ET)、一氧化氮(NO)等的变化,探讨康欣胶囊的治疗效果。

资料与方法

1 VD 诊断标准

1.1 西医诊断标准 采用美国精神病学会(APA)于 1994 年修订的《诊断和统计手册》(DSM-IV)的诊断标准^[3]。

1.2 VD 中医诊断标准 根据中华人民共和国卫生部 1993 年颁布的《中药新药临床研究指导原则》中的“中药新药治疗痴呆的临床研究指导原则”^[4]进行诊断。

智能状态选用简易智能评定量表(MMSE)进行评分,总分 30 分,根据教育程度不同,采用不同界限,大学 ≤ 23 分,高中 < 22 分,初中 < 21 分,小学 < 20 分,文盲 < 19 分,为认知障碍;其中 23~20 分为轻度认知障碍,19~11 分为中度认知障碍, < 10 分为重度认知障碍^[5]。

^{*} 福建省卫生厅资助重大中医药项目(No. 103)

1. 福建中医学院(福州 350003) 2. 福建医科大学附属协和医院;
3. 福建省中医药研究院 4. 中国中医研究院西苑医院

通讯作者 蔡 晶, Tel: 0591-3571331, Fax: 0591-3571331,

E-mail: caijl@163.com

生活自理能力通过日常生活功能量表(ADL)评分反映。ADL 对“能否自己穿脱衣服”、“能否自己上下楼梯”等 20 个日常生活项目进行评分。每项 1 分为正常,2~4 分为不同程度功能低下;总分 20 分为正常,>20 分为不同程度功能低下。

1.3 鉴别诊断 主要是与老年性痴呆鉴别,采用 Hachinski 缺血指数量表,<4 分为老年性痴呆,>7 分为 VD,所选病例均>7 分。

2 病例选择

2.1 入选标准 符合西医、中医诊断标准的 VD 患者,年龄≥45 岁,且经颅脑 CT 或 MRI 检查证实具有下列其中一项者:(1)广泛或多发性病变:①大便秘灶(血栓或栓塞),②多发性皮质梗塞,③多发性皮质出血,④进行性血管性白质脑病;(2)局灶性病变:额、颞、丘脑、海马等部位梗塞或出血,出血后软化灶。

2.2 排除标准 (1)VD 终末期患者,(2)伴有严重神经缺损患者,如各种失语、失认、偏瘫等,(3)其他各种痴呆,(4)对本药过敏,(5)合并有肝、肾、心、造血系统、内分泌系统严重原发性疾病、精神病患者,(6)凡不符合纳入标准,未按规定用药无法判断疗效或资料不全影响疗效判断者。

所有病例的检查、评分均由两名受专门训练的医生共同确定,以保证纳入病例的准确。

3 一般资料 将 63 例患者按计算机随机数字表分为治疗组和对照组。治疗组 33 例,男 21 例,女 12 例,年龄 59~80 岁,平均(70.30±5.73)岁;受教育程度为大学 5 例,中专 1 例,高中 9 例,初中 5 例,小学 5 例,文盲 8 例,受教育时间平均(6.50±4.35)年;病程 5~112 个月,平均(53.66±36.89)个月;中医辨证分型:23 例为肾虚血瘀,其余证型有气血两虚 3 例、肾阳虚 4 例、阴阳两虚 3 例;多发性腔隙性梗塞 17 例,单一梗塞 12 例,病变部位有:额叶、枕叶、颞叶、基底节、海马等部位,脑出血 3 例,其他脑血管病 1 例;伴有高血压者 26 例,糖尿病者 7 例,冠心病者 15 例,肺心病者 3 例。对照组 30 例,男 15 例,女 15 例,年龄 56~80 岁,平均(71.50±6.34)岁;受教育程度为大学 1 例,中专 1 例,高中 9 例,初中 5 例,小学 9 例,文盲 5 例,受教育时间平均(6.00±3.29)年;病程 5~125 个月,平均(48.75±45.49)个月;中医辨证分型:22 例为肾虚血瘀,其余证型有气血两虚 3 例、肾阳虚 3 例、肾阴虚 2 例;多发性腔隙性梗塞 13 例,单一梗塞 14 例,脑出血 3 例;伴有高血压者 24 例,糖尿病者 9 例,冠心病者 16 例。所有病例均来源于福建屏西医院。另从同期老干部体检中选出健康老人 30 名,作为健康对照组,

其中男 20 名,女 10 名,年龄 60~80 岁,平均(69.70±6.83)岁。经统计学检验,治疗组与对照组间年龄、性别、受教育程度、病情严重程度、中医证型、脑组织病变部位和并发症,以及两组与健康对照组间年龄、性别等资料比较差异无显著性,有可比性。

4 治疗方法 治疗组服用康欣胶囊(由女贞子、菟丝子、枸杞子、何首乌、黄精、黄芪、淫羊藿、当归、丹参、牡丹皮、菊花、山楂、酸枣仁组成,由福建屏山制药厂生产,批号 900418,0.3g/粒),每次 3 粒,每日 3 次口服,1 个月为 1 个疗程,连服 3 个疗程。对照组服用喜得镇(由瑞士山德士药厂与天津华津制药厂合作生产,1mg/片),每次 2 片,每日 3 次口服,疗程同治疗组。两组除以上治疗外,还给予基础治疗,如控制高血压(以钙离子拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂为主)、降血糖、扩张冠状动脉、保护心肌等;在有炎症感染等急性病时,给予对症治疗,如抗生素的应用等。治疗期间绝对禁止服用其他对神经系统、认知功能有影响的药物,如安理申等。健康对照组未做任何处理,只检测相应数值作为对照。

5 观察项目及检测方法

5.1 中医症状积分 由受过正规中医教育且具有主治医师以上职称者将患者中医辨证各证型的每一主要症状,分无、轻、中、重 4 级,分别记为 0、1、2、3 分。

5.2 实验室项目 血浆 HCY 测定:采用酶联免疫法,药盒由深圳晶美生物技术公司提供,所用酶标仪为 ELS-8008U 型(日本);血浆 β -Ap 测定:采用放射免疫法,药盒由天津九鼎生物技术公司提供,所用仪器为 2000PS 型全自动 γ -计数器(中国西安);内皮素(ET)测定:采用放射免疫法,药盒提供单位及仪器同 β -Ap;一氧化氮(NO)测定:硝酸还原酶法,药盒提供单位同 β -Ap,仪器采用紫外分光光度计(Du640 型,日本)。

6 统计学处理 数据表示采用 $\bar{x} \pm s$,所有数据在 SPSS 10.0 统计软件支持下进行显著性检验,组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,等级资料组间比较采用秩和检验,同组用药前后比较采用非参数配对 t 检验。

结 果

1 疗效判定标准

1.1 痴呆疗效判定标准 依据《中药新药治疗痴呆的临床研究指导原则》^[4]制定。基本控制:主要症状基本恢复,神志清楚,定向健全,回答切题,反映灵敏,生活自理,能进行一般性社会活动;显效:主要症状大

部分恢复正常,定向基本健全,回答切题,反应一般,生活可以自理;有效:主要症状有所减轻或部分恢复正常,回答切题,生活基本自理,但反应仍迟钝,智力和人格仍有部分障碍;无效:主要症状无改变或病情加重。

1.2 中医证候疗效标准 以每位 VD 患者治疗前后各种证型积分的改变评价疗效,根据第二次全国中医、中西医结合老年医学研究协作组会议通过的《延缓衰老中药的筛选规程和临床观察规范》标准设定^[6]。显效:治疗后症状积分与治疗前症状平均积分值比较下降 > 50%;有效:症状积分值下降 20% ~ 50%;无效:积分值下降 < 20%。

2 康欣胶囊对 VD 的治疗效果 治疗组基本控制 3 例,显效 4 例,有效 14 例,无效 12 例,总有效率 63.64%;对照组基本控制 2 例,显效 3 例,有效 12 例,无效 13 例,总有效率 56.67%。两组间经方差分析,差异无显著性($F = 5.876, P > 0.05$),两药对 VD 的治疗作用大致相当。

3 康欣胶囊对 VD 中医证候的影响 治疗组显效 5 例,有效 20 例,无效 8 例,总有效率 75.76%;对照组显效 3 例,有效 13 例,无效 14 例,总有效率 53.33%。经方差分析,两组差异有显著性($F = 12.774, P < 0.001$),康欣胶囊对 VD 中医证候的疗效优于对照西药。

4 康欣胶囊对 VD 患者中医症状积分、MMSE、ADL 量表评分的影响 见表 1。治疗组治疗后较治疗前中医症状积分显著好转($P < 0.01$),而对照组治疗前后差异无显著性($P > 0.05$)。治疗后两组 MMSE、ADL 量表评分均有显著好转($P < 0.01$),而组间治疗前、治疗后差异均无显著性($P > 0.05$)。

表 1 两组治疗前后中医症状积分、MMSE 及 ADL 评分变化情况 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别例数	中医症状积分	MMSE	ADL
治疗 33	疗前 39.56 ± 11.61	18.43 ± 3.88	47.94 ± 12.36
	疗后 24.73 ± 12.84 *	22.63 ± 4.04 *	37.60 ± 9.23 *
对照 30	疗前 38.97 ± 9.79	17.50 ± 4.67	48.00 ± 15.77
	疗后 31.99 ± 13.45	21.86 ± 4.34 *	38.28 ± 11.29 *

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.01$

5 康欣胶囊对 VD 患者 HCY、 β -Ap、ET、NO 的影响 见表 2。治疗前治疗组和对照组 VD 患者血浆 HCY、 β -Ap、ET 水平显著高于健康对照组($P < 0.01$),治疗后较治疗前均有显著降低($P < 0.01, P < 0.05$),HCY、ET 仍高于健康对照组($P < 0.01$) β -Ap 水平与健康对照组差异无显著性;NO 治疗前两组均显著低于健康对照组($P < 0.01$),治疗后两组较本组治疗前均有显著升高($P < 0.01$)。

讨 论

中医学认为,血管性痴呆的发病与肾精不足、五脏亏虚、气血不足有密切关系。同时,由于脏气衰弱,气血运行无力,气滞则血瘀,气滞则水湿不化,停滞为痰。因此也与气滞、血瘀、痰阻有关^[7]。康欣胶囊以补肾健脾、养血活血为立法,方中女贞子、菟丝子、枸杞子、何首乌、黄精补肾填精,淫羊藿温肾壮阳,取阴阳双补之意;黄芪健脾益气,补后天以养先天;当归养血活血,补中有活,既祛瘀血,又令诸补益药补而不腻。佐以丹参、丹皮、酸枣仁、菊花、山楂等药,既能活血化瘀、养血安神、清肝明目,又可制约药物炮制的温燥之性。药理研究表明,方中诸药多具有清除氧自由基、抗衰老、增强免疫力、抗动脉粥样硬化、降血脂、升压以及减轻脑缺氧、缺血后再灌注损伤等多种作用^[8-11]。因此,诸药配合,补中有通,标本兼治,共奏补益脾肾、益智健脑、活血开窍之功。正如本研究结果所示,康欣胶囊对血管性痴呆的治疗效果与西药喜得镇相似,而对血管性痴呆中医证候的治疗效果优于对照西药。

HCY 又称高半胱氨酸,是蛋氨酸循环的重要中间产物。HCY 氧化过程中产生超氧化自由基、羟基自由基和过氧化氢,而这些物质是内皮细胞受损害的重要原因,亦是 HCY 损害血管的机制之一。HCY 可协同 ET、拮抗 NO,引起内皮损伤。国内外研究表明,脑梗塞、冠心病等心脑血管病患者血浆 HCY 水平增高,阿尔茨海默病(Alzheimer Disease, AD)患者 HCY 水平也异常增高^[12,13]。 β -Ap 及其前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)与 AD 的发生发展存在密切关

表 2 两组治疗前后 HCY、 β -Ap、ET、NO 变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		HCY($\mu\text{mol/L}$)	β -Ap(ng/L)	ET(ng/L)	NO($\mu\text{mol/L}$)
治疗	33	疗前	27.67 ± 7.50 ^{△△}	2.50 ± 1.29 ^{△△}	76.89 ± 11.81 ^{△△}	35.36 ± 7.30 ^{△△}
		疗后	20.35 ± 6.94 ^{△△**}	1.75 ± 0.77 ^{**}	59.41 ± 8.41 ^{△**}	59.87 ± 11.17 ^{△**}
对照	30	疗前	29.04 ± 8.11 ^{△△}	2.24 ± 1.16 ^{△△}	77.16 ± 10.19 ^{△△}	33.10 ± 7.55 ^{△△}
		疗后	23.69 ± 8.54 ^{△△*}	1.57 ± 0.87 [*]	58.84 ± 9.82 ^{△**}	61.04 ± 12.74 ^{△**}
健康对照	30		9.72 ± 4.20	1.41 ± 0.74	50.20 ± 16.64	51.49 ± 16.83

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与健康对照组比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$

系, β -Ap 的沉积被认为是 AD 特征性病理改变的基础。但也有研究表明, β -Ap 并不仅仅存在于 AD 的病理过程中, 脑缺血损伤后 β -Ap 表达增多、代谢异常。进一步的研究发现, β -Ap 除对细胞具有直接毒性作用外, 还可增强或放大各种伤害性刺激如低糖、兴奋性氨基酸、自由基等细胞损伤效应^[14]。本研究表明, 血管性痴呆患者血浆 HCY、 β -Ap 水平显著高于同龄老人, 可见 HCY、 β -Ap 参与了脑血管损伤后神经系统高级功能丧失的病理过程。经康欣胶囊治疗后可有效降低患者血浆 HCY、 β -Ap 水平, 显示了康欣胶囊对血管性痴呆预防、治疗的有效影响, 是一值得进一步深入研究的防治血管性痴呆的中药制剂。

参 考 文 献

- 1 Malinow MR. Plasma homocysteine and arterial occlusive disease: a mini review. Clin Chem 1995; 41:173—176.
- 2 Coull BM, Malinow MR, Beamer N, et al. Elevated plasma homocysteine concentration as a possible independent risk factor for stroke. Stroke 1990; 21:572—576.
- 3 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). 4th ed. Washington DC: American Psychiatric, 1994:143.
- 4 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 第 2 辑. 1993:206, 208.
- 5 张明园, 朱昌明主编. 精神科评定量表手册. 长沙: 湖南科学

技术出版社, 1993:351.

- 6 延缓衰老中药的筛选规程和临床观察规范. 中西医结合杂志 1986; 11(11):683.
- 7 老年呆病的诊断、辨证分型及疗效评定标准. 中医杂志 1991; 32(2):56—58.
- 8 赵美, 闻杰, 孙忠人. 女贞子对小鼠脑、肝过氧化脂质含量及肝 SOD 活性的影响. 中医药学报 1990; 18(6):47—49.
- 9 郭军, 白书阁, 王玉民, 等. 菟丝子抗衰老作用的实验研究. 中国老年学杂志 1996; 16(1):37—38.
- 10 邹丽波. 部分中药对动物学习记忆力功能的影响. 中药药理与临床 1990; 5(5):7—10.
- 11 陈涉清, 马碧娜, 谢敏, 等. 当归、枸杞、黄精和竹节参总皂甙的实验研究——对小白鼠羟脯氨酸含量、耐缺氧和抗疲劳作用的影响. 中药药理与临床 1990; 5(3):28—29.
- 12 Rotland PH, Friggi A, Barlatier A, et al. Hyperhomocysteinemia induced vascular damage in the minipig: Captopril-hydrochlorothiazide combination prevents elastic alterations. Circulation 1995; 91:1161—1174.
- 13 Harpel PC, Zhang X, Borth W. Homocysteine and homeostasis: Pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis. J Nutr 1996; 126:1285s—1289s.
- 14 Koistinaho J, Pyykonen I, Keinänen R, et al. Expression of beta-amyloid precursor protein mRNAs following transient focal ischemia. neuroreport 1996; 7(15—17):2727—2731.

(收稿 2002—07—10 修回 2003—06—05)

静脉滴注穿琥宁致过敏反应 1 例

刘丽娜 宋立哲 武俊荣

病历简介 患者, 男, 27 岁, 战士, 因咽痛 2 天, 发热 5h 入院检查, T 39.1℃, P 125 次/min, Bp 120/80mmHg, 血常规: 白细胞 12.9×10^9 , 其中淋巴细胞 0.20, 单核细胞 0.025, 粒细胞 0.773。入院诊断: 上呼吸道感染。入院后给予生理盐水 250ml 加注射用先锋 V 号(石家庄药集团, 批号 020807) 6.0g 静脉滴注, 1 次/日 5% 葡萄糖注射液 500ml 加穿琥宁针(哈尔滨三联药业有限公司生产, 批号 021003, 临用前加灭菌注射用水适量使其溶解) 0.16g 静脉滴注, 1 次/日。当第 1 组生理盐水 250ml 加先锋 V 号 6.0g 输完, 接 5% 葡萄糖注射液 500ml 加穿琥宁针 0.16g 静脉滴注至约 150ml 时, 患者出现寒战、高热, 呼吸急促, 脉率加速, 即刻更换输液, 给予地塞米松 10mg 加入 5% 葡萄糖注射液中静脉滴注, 苯海拉明针 25mg 肌肉注射, 5min 后患者症状缓解。当时曾怀疑是先锋霉素 V 号输液反应, 次日更换先锋 V 号批号并先用 5% 葡萄糖注射液 500ml 加穿琥

宁 0.16g 静脉滴注至 150ml 时, 患者又出现寒战、高热、呼吸急促, 脉率加速症状, 当即更换给予地塞米松 10mg 加入 5% 葡萄糖注射液中静脉滴注, 5min 后患者症状消失。

讨论 穿琥宁其化学名称为脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯单钾盐, 药理作用可促进中性粒细胞的吞噬能力, 提高血清中溶菌酶的含量, 并对腺病毒、呼吸道合胞病毒有灭活作用, 体外抑菌试验提示其对金黄色葡萄球菌, 链球菌, 大肠杆菌等 11 种细菌有抑制作用, 穿琥宁对致病微生物作用较为广泛, 临床效果良好, 近几年在临床上使用较多。根据以往应用情况, 不良反应偶有皮疹发生, 但停药或应用抗过敏药后症状即可消失。本例穿琥宁用量用法均按规定操作, 患者自述无药物过敏史, 但两次用药均在用药约 150ml 时出现严重反应, 故应判定为穿琥宁所致过敏反应, 本例患者的过敏反应类似输液反应, 应注意区别, 建议首次用药时可缓慢静脉滴注。

(收稿 2003—05—16 修回 2003—05—30)